



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets

Numéro de publication:

**0 050 563**  
**A1**

**DEMANDE DE BREVET EUROPEEN**

Numéro de dépôt: 81401606.9

Date de dépôt: 15.10.81

Int. Cl.<sup>3</sup>: **C 07 D 471/04, A 61 K 31/44**  
// (C07D471/04, 235/00, 221/00)

Priorité: 22.10.80 FR 8022537

Date de publication de la demande: 28.04.82  
Bulletin 82/17

Etats contractants désignés: AT BE CH DE FR GB IT LI  
LU NL SE

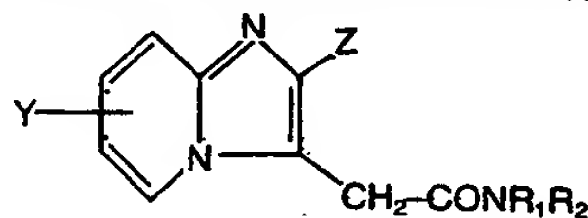
Demandeur: SYNTHELABO, 58, rue de la Glacière,  
F-75621 Paris Cedex 13 (FR)

Inventeur: Kaplan, Jean-Pierre, 20, rue Arnoux,  
F-92340 Bourg La Reine (FR)  
Inventeur: George, Pascal, 39, rue Henri de Vilmorin,  
F-94400 Vitry S/Seine (FR)

Mandataire: Thouret-Lemaitre, Elisabeth, Service  
Brevets - SYNTHELABO 58, rue de la Glacière,  
F-75621 Paris Cedex 13 (FR)

Dérivés d'imidazo(1,2-a)pyridine, leur préparation et leur application en thérapeutique.

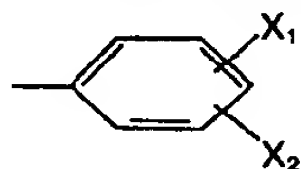
Les composés répondent à la formule (I)



dans laquelle

Y représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un radical C<sub>1-4</sub> alkyle,

Z représente un radical naphthyle ou un radical



dans lequel X<sub>1</sub> et X<sub>2</sub> sont chacun indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou d'halogène, un radical C<sub>1-4</sub> alcoxy, un radical C<sub>1-6</sub> alkyle, le groupe CF<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>S, CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub> ou NO<sub>2</sub>,

R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> représentent chacun indépendamment l'un de l'autre soit un atome d'hydrogène, soit un radical C<sub>1-5</sub> alkyle droit ou ramifié pouvant porter un ou plusieurs atomes d'halogène, un radical hydroxy, N(C<sub>1-4</sub> alkyl)<sub>2</sub>, carboxyle ou C<sub>1-4</sub> alcoxy, soit le radical allyle, soit le radical propargyle, soit un radical C<sub>3-6</sub> cycloalkyle, soit le radical benzyle, soit le radical phényle.

Application en thérapeutique.

ACTORUM AG

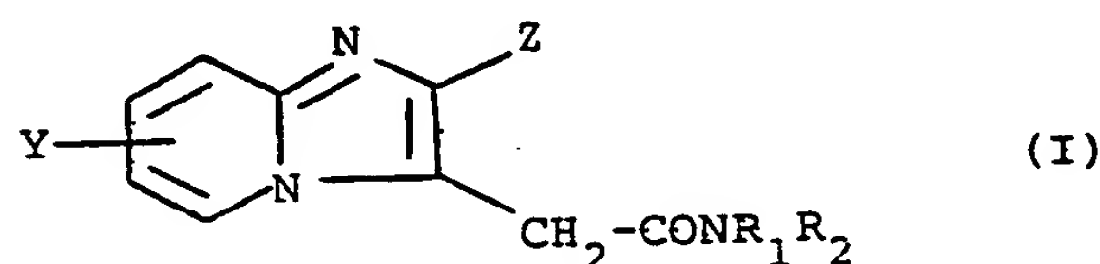
EP 0 050 563 A1

DERIVES D'IMIDAZO[1,2-a]PYRIDINE, LEUR PREPARATION ET LEUR  
APPLICATION EN THERAPEUTIQUE.

La présente invention concerne des dérivés d'imidazo[1,2-a]  
pyridine, leur préparation et leur application en thérapeuti-  
que.


Des imidazo[1,2-a] pyridines ont déjà été décrites dans la  
littérature, par exemple dans les brevets britanniques 991 589  
et 1 076 089 et dans diverses publications.

Les composés de la présente invention répondent à la formule (I)



dans laquelle


15 . Y représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un radi-  
cal C<sub>1-4</sub> alkyle,

. Z représente un radical naphtyle ou un radical   
dans lequel X<sub>1</sub> et X<sub>2</sub> sont chacun indépendamment  
l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou d'halogène, un  
radical C<sub>1-4</sub> alcoxy, un radical C<sub>1-6</sub> alkyle, le groupe CF<sub>3</sub>,  
20 CH<sub>3</sub>S, CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub> ou NO<sub>2</sub>,

. R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> représentent chacun indépendamment l'un de l'autre  
soit un atome d'hydrogène, soit un radical C<sub>1-5</sub> alkyle droit  
ou ramifié pouvant porter un ou plusieurs atomes d'halogène,  
25 un radical hydroxy, N(C<sub>1-4</sub> alkyl)<sub>2</sub>, carbamoyle ou C<sub>1-4</sub> alco-  
xy, soit le radical allyle, soit le radical propargyle, soit  
un radical C<sub>3-6</sub> cycloalkyle, soit le radical benzyle, soit  
le radical phényle,


30 R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> ne pouvant être tous deux des atomes d'hydrogène  
ou bien

NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> représentent ensemble un hétérocycle comportant de

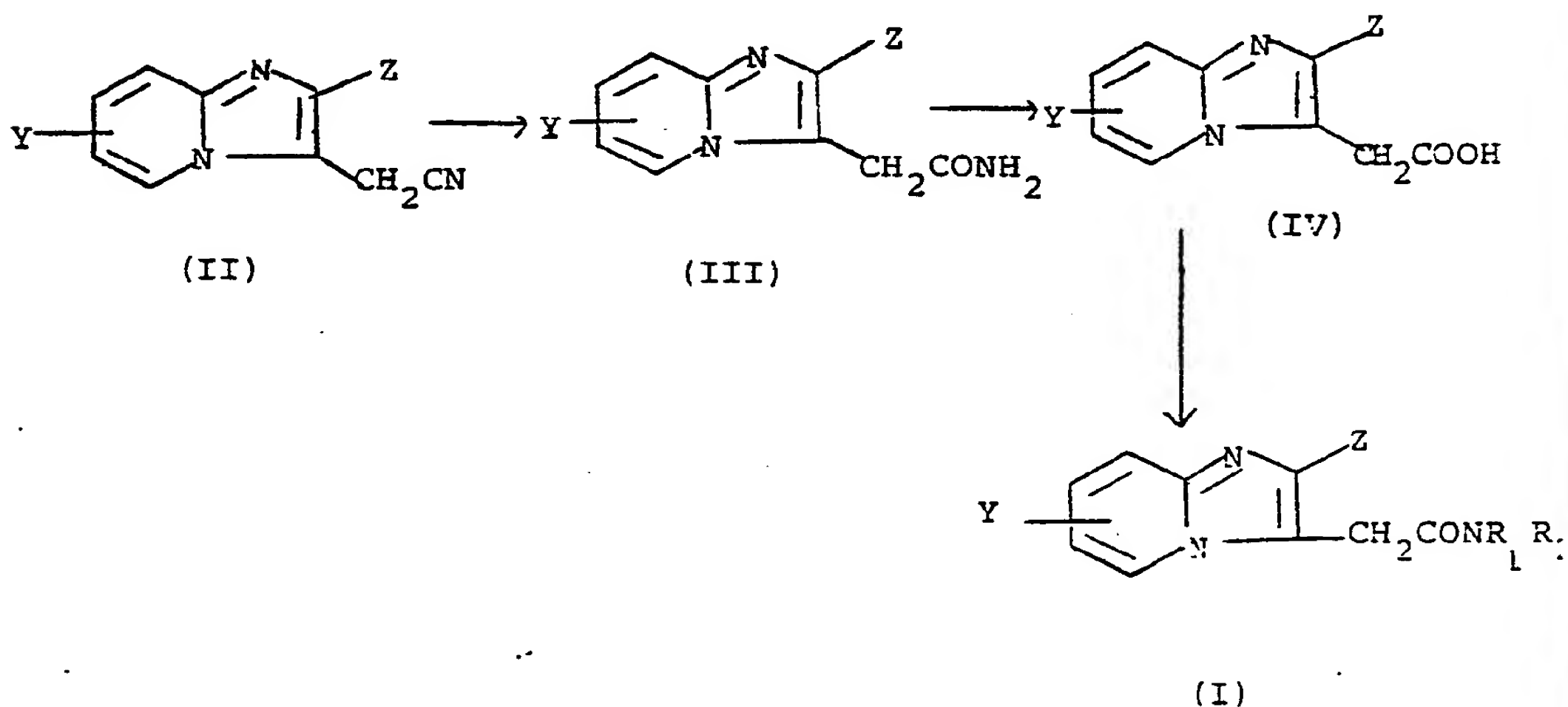
3 à 6 atomes de carbone, ou un hétérocycle de formule  dans laquelle X est O, S, CHOR' ou N-R, R' étant un atome d'hydrogène ou le radical benzyle et R étant un atome d'hydrogène, un radical C<sub>1-4</sub> alkyle ou le radical phényle pouvant porter un radical méthoxy ou un atome d'halogène.

Les composés préférés de l'invention sont ceux dans lesquels R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> sont tous deux des radicaux alkyles.

Parmi ceux-ci le choix se porte sur les composés dans lesquels Y est en position 6 et représente soit un atome d'halogène, soit le radical méthyle.

Et enfin on peut citer parmi ces derniers les composés dans lesquels Z est un radical X<sub>1</sub>  dans lequel X<sub>1</sub> est un atome d'halogène ou le radical CH<sub>3</sub>.

Selon l'invention, on peut préparer les composés (I) selon le schéma réactionnel suivant :



La réaction de transformation du nitrile (II) en amide primaire est effectuée selon une méthode classique par exemple à l'aide d'un acide, tel que l'acide chlorhydrique sec gazeux, dans un solvant tel que l'acide formique à une température allant de  
 5 15 à 50°C.

La saponification de l'amide primaire (III) en acide (IV) se fait dans de la potasse éthanolique à la température du reflux.

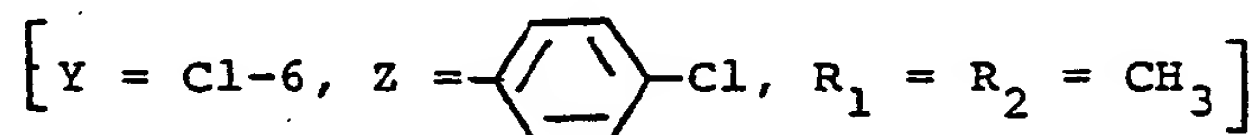
L'amidification de l'acide (IV) en composé (I) est réalisée  
 10 selon toute méthode appropriée, par exemple par réaction de l'acide (IV) avec l'amine  $\text{HNR}_1\text{R}_2$  en présence de carbonyldiimidazole ou par réaction du chlorure de l'acide (IV) avec l'amine  $\text{HNR}_1\text{R}_2$ .

La méthode générale de préparation des nitriles de départ (II)  
 15 est décrite dans la littérature, en particulier dans le brevet britannique 1 076 089.

Les exemples suivants illustrent la présente invention.

Les analyses et les spectres IR et RMN confirment la structure des composés.

20 EXEMPLE 1 Chloro-6 N,N-diméthyl (chloro-4 phényl)-2 imidazo  
 [1,2-a]pyridine-3-acétamide.



1. On ajoute 22 g (0,0788 mole) de chloro-6 (chloro-4 phényl)-2  
 imidazo[1,2-a] pyridine-3-acétonitrile à 85 ml d'acide formi-  
 25 que à 99%, on traite la solution par un courant d'acide chlor-  
 hydrique sec gazeux, pendant 3 à 4 heures. Quand tout le nitrile est transformé, on chauffe un peu la solution afin de la dégager puis on verse la solution refroidie dans 1 l d'eau ; on agite 10 minutes puis on alcalinise avec 200 ml d'ammoniaque  
 30 concentrée. On filtre le solide, le lave abondamment à l'eau et le sèche à la trompe d'eau. On fait recristalliser, dans de l'éthanol, le chloro-6 (chloro-4 phényl)-2 imidazo[1,2-a] pyridine-3-acétamide.

F = 285-7°C

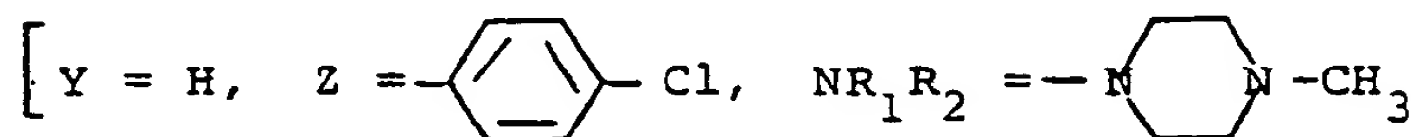
2. A 550 ml d'éthanol à 75%, on ajoute successivement 19,2 g de chloro-6 (chloro-4 phényl)-2 imidazo[1,2-a] pyridine-3-acétamide et 19 g de KOH. La suspension est portée à la température du reflux pendant 10-16 heures. La réaction terminée, la solution est concentrée sous vide et le résidu est dissous dans 1/2 litre d'eau. Le léger insoluble est filtré et le filtrat est traité par 50 ml d'acide acétique. L'acide attendu précipite, on le filtre et le sèche grossièrement. On reprend le produit brut par 500 ml d'acétone et filtre à chaud l'acide chloro-6 (chloro-4 phényl)-2 imidazo[1,2-a] pyridine-3-acétique.

F = 258-260°C

3. On met en suspension dans 60 ml de tétrahydrofurane sec 4 g (12,45 mmoles) d'acide chloro-6 (chloro-4 phényl)-2 imidazo[1,2-a] pyridine-3-acétique et 2,42 g (14,94 mmoles) de carbonyldiimidazole. On agite le mélange réactionnel à 20°C jusqu'à la fin du dégagement de gaz carbonique puis on chauffe légèrement à 40°C pendant 15 minutes et on refroidit à 0°C. On ajoute alors 14,94 mmoles de diméthylamine en solution dans 5 ml de tétrahydrofurane. On agite la suspension pendant 15 minutes à 20°C puis on la concentre ; on traite le résidu par 300 ml d'eau et 50 ml d'une solution aqueuse saturée de NaHCO<sub>3</sub>. On filtre l'insoluble, lave à l'eau et sèche. On fait recristalliser le composé obtenu dans un solvant tel que l'éthanol.

F = 230°C

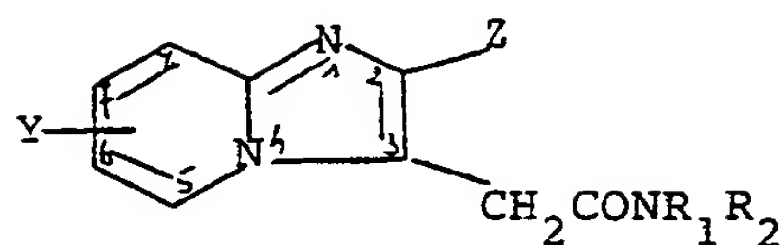
EXEMPLE 2 Méthyl-4  $\left\{ \left[ (\text{chloro-4 phényl})-2 \text{ imidazo } [1,2-a] \text{ pyridinyl-3} \right] \text{ méthylcarbonyl} \right\} -1 \text{ pipérazine.}$



On ajoute 4,5 g (15,64 mmoles) d'acide (chloro-4 phényl)-2  
 5 imidazo[1,2-a] pyridine-3-acétique à une suspension de chlorure  
 de N,N-diméthyl-chloro-méthylèneiminium, préparé par addition  
 de 2,2 g (17,75 mmoles) de chlorure d'oxaïyle à 30 ml de di-  
 méthylformamide (DMF) à -10°C. On agite la suspension pen-  
 dant 15 minutes à 0°C puis on y ajoute, peu à peu, à 0°C,  
 10 5,4 g (54 mmoles) de méthyl-4 pipérazine en solution dans  
 10 ml de DMF sec. On agite la solution pendant 8 heures puis  
 on la verse dans 750 ml d'eau. On extrait l'amide avec du  
 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, on sèche la phase organique sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, on la concen-  
 tre et on fait passer le résidu sur colonne de silice (éluant  
 15 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 9/1) puis on fait recristalliser le composé ob-  
 tenu dans un mélange éther isopropylique/acétonitrile.

F = 175°C

TABLEAU



5	Composé	Y	Z	NR <sub>1</sub> R <sub>2</sub>	F (°C)
	1	H	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	NHCH <sub>3</sub>	234
	2	H	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	179
	3	H	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>		187-8
	4	H	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>		190
10	5	H	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>		175
	6	H	3-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>		157,5-158
	7	H	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>		206-7
	8	H	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>		242
	9	6-Cl	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	NHCH <sub>3</sub>	>290
15	10	6-Cl	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	NHC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	280-2
	11	6-Cl	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	NH-n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	229-30
	12	6-Cl	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	NH-i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	259
	13	6-Cl	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	NH-n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	225
	14	6-Cl	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	NH-t-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	224
20	15	6-Cl	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	NH-	243-5

TABLEAU (Suite 1)

Composé	Y	Z	NR <sub>1</sub> R <sub>2</sub>	F (°C)
16	6-Cl	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	NHC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	265-7
17	6-Cl	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	NHCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	253-4
18	6-Cl	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	260-1
19	6-Cl	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	197
20	6-Cl	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	199-201
21	6-Cl	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	NHCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	233
22	6-Cl	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	NHCH <sub>2</sub> -C≡CH	239
23	6-Cl	4-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	NHC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	238
24	6-Cl	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	258
25	6-Cl	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	NHCH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	256-7
26	6-Cl	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	230
27	6-Cl	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	149
28	6-Cl	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	N(n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> ) <sub>2</sub>	140-1
29	6-Cl	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<div><div><div>CH<sub>3</sub></div><div>N</div><div>n-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub></div></div></div>	160
30	6-Cl	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<div><div><div>CH<sub>3</sub></div><div>N</div><div>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub></div></div></div>	185-6
31	6-Cl	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	N(n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> ) <sub>2</sub>	149-150
32	6-Cl	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<div><div><div></div><div>N</div></div></div>	243-5



TABLEAU (Suite 2)


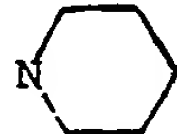


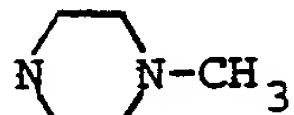




	Composé	Y	Z	NR <sub>1</sub> R <sub>2</sub>	F (°C)
5	33	6-Cl	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>		219-220
	34	6-Cl	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>		208-9
	35	6-Cl	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>		190-2
	36	6-Cl	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	 , 2HCl	> 300
	37	6-Cl	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>		204-6
10	38	6-Cl	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>		262
	39	6-Cl	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>		239-241
	40	6-Cl	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>		270
	41	6-CH <sub>3</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	NHCH <sub>3</sub>	261-2
	42	6-CH <sub>3</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	NHC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	224-5
15	43	6-CH <sub>3</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	NH-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	246
	44	6-CH <sub>3</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	215
	45	6-CH <sub>3</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	NH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -Cl	202
	46	6-CH <sub>3</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>		194
	47	6-Cl	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	NHCH <sub>3</sub>	276-7
20	48	6-Cl	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	192
	49	6-Cl	4-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	NHCH <sub>3</sub>	277-8
	50	6-Cl	4-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	185-6

TABLEAU (suite 3)

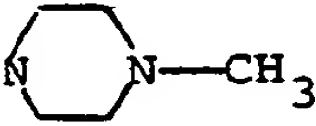

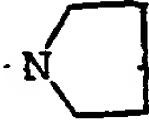
	Composé	Y	Z	NR <sub>1</sub> R <sub>2</sub>	F (°C)
5	51	6-Cl	4-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	NHCH <sub>3</sub>	273
	52	6-Cl	4-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	166
	53	6-Cl	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	NHC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	287
	54	6-Cl	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	168
	55	6-Cl	naphtyl-2		217-8
10	56	6-Cl	naphtyl-2		193-4
	57	6-Cl	naphtyl-1	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	187-8
	58	6-Cl	2-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	NHCH <sub>3</sub>	175-6
	59	6-Cl	2-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	NHC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	161-2
	60	6-Cl	2-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	NHC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	172-3
15	61	6-Cl	3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	NHC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	215-6
	62	6-Cl	3-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	98-9
	63	6-Cl	3-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>		190
	64	6-Cl	3,4-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	221-2
	65	6-Cl	3,4-(CH <sub>3</sub> O) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	215
20	66	6-Cl	3,4-(CH <sub>3</sub> O) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	N(n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> ) <sub>2</sub>	147
	67	7-CH <sub>3</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	NHC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	228
	68	7-CH <sub>3</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	206

TABLEAU (suite 4)

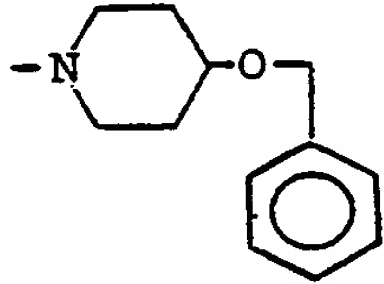
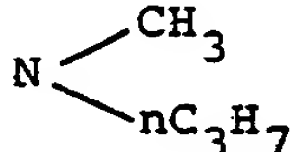
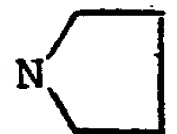
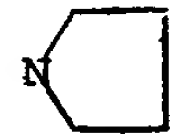
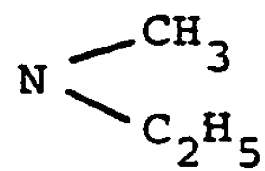
	Composé	Y	Z	NR <sub>1</sub> R <sub>2</sub>	F (°C)
5	69	8-CH <sub>3</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	NHCH <sub>3</sub>	234
	70	8-CH <sub>3</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	175,5
	71	6-Cl	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	210
	72	6-Cl	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	N(n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> ) <sub>2</sub>	129
	73	6-CH <sub>3</sub>	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	195
10	74	6-Cl	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	228-9
	75	6-CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	196
	76	6-CH <sub>3</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	N(n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> ) <sub>2</sub>	116
	77	6-Cl	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>		152
	78	H	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	N(n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> ) <sub>2</sub>	136
15	79	H	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	N(n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> ) <sub>2</sub>	105
	80	6-Cl	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	N(n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> ) <sub>2</sub>	92-3
	81	6-CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	NHCH <sub>3</sub>	187
	82	6-CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	NHC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	184

TABLEAU (suite 5)

Composé	Y	Z	NR <sub>1</sub> R <sub>2</sub>	F (°C)
5	83	6-CH <sub>3</sub> 4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>		108
	84	6-CH <sub>3</sub> 4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	N(n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> ) <sub>2</sub>	115
	85	6-CH <sub>3</sub> 4-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>		168
	86	6-CH <sub>3</sub> 4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	239
	87	6-CH <sub>3</sub> 4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	NHC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	232-4
10	88	6-CH <sub>3</sub> 4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	203,5-205
	89	6-CH <sub>3</sub> 4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	N(n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> ) <sub>2</sub>	138-9
	90	6-CH <sub>3</sub> 4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>		195,5-197
	91	6-CH <sub>3</sub> 4-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> · CH <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H	230-2
	92	6-CH <sub>3</sub> 4-CH <sub>3</sub> S-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> · CH <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H	209
15	93	6-CH <sub>3</sub> 4-CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	227-9
	94	6-CH <sub>3</sub> 4-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	NHC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	268-270
	95	6-CH <sub>3</sub> 4-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	262-3
	96	6-CH <sub>3</sub> 4-t-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	199-200
	97	6-Cl 4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>		173
	98	6-CH <sub>3</sub> 3-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	157-158

Les composés de l'invention ont été soumis à des essais pharmacologiques qui ont montré leurs intéressantes propriétés pharmacologiques dans divers domaines.

La toxicité des composés a été déterminée chez la souris par  
5 voie intrapéritonéale.

La DL 50 va de 500 à 1000mg/kg.

L'activité anxiolytique a été déterminée selon le "eating test" (Stephens, R.J. (1973) Brit. J. Pharmac., 49, 146 P).

Dans ce test, les doses qui augmentent la consommation alimentaire des souris varient de 0,1 à 10 mg/kg, i.p.  
10

L'activité des composés dans le domaine de la circulation cérébrale ont été déterminée dans le test de l'hypoxie hypobare.

Des souris de souche CD1 sont maintenues dans une atmosphère  
15 appauvrie en oxygène, par réalisation d'un vide partiel (190 mm de mercure correspondant à 5,25% d'oxygène).

Le temps de survie des animaux est noté. Ce temps est augmenté par les agents capables de favoriser l'oxygénation tissulaire et en particulier cérébrale. Les composés étudiés sont administrés, à plusieurs doses, par voie intrapéritonéale, 10 minutes  
20 avant l'essai. Les pourcentages d'augmentation du temps de survie par rapport aux valeurs obtenues chez les animaux témoins sont calculés. La dose active moyenne (DAM), dose qui augmente le temps de survie de 100% est déterminée graphiquement.  
25 La DAM va de 0,3 à 32 mg/kg i.p.

L'activité anticonvulsivante a été déterminée selon le test de l'antagonisme vis à vis de la mortalité induite par la bicuculline chez la souris (Worms, P., Depoortere, H. and Lloyd, K.G. (1979) Life Sci., 25, 607-614). Les produits à étudier  
30 sont injectés par voie intrapéritonéale, 30 mn avant la bicuculline (0,9 mg/kg i.v). Le critère retenu pour ce test étant la léthalité, les pourcentages de mortalité sont notés pour chaque lot, 2 heures après administration de la bicuculline (lot témoin : 100% mortalité).

Pour chaque produit la dose active 50% (DA 50 ou dose protégeant 50% d'animaux des effets léthaux de la bicuculline) est déterminée graphiquement. La DA 50 des composés de l'invention varie entre 0,3 et 30 mg/kg par voie i.p.

- 5 L'activité sédatrice ou hypnotique a été déterminée en observant l'action des composés sur l'ECOG du rat curarisé ainsi que sur les états de veille-sommeil chez le rat et chez le chat implanté libres (Depoortere, H., Rev. E.E.G. Neurophysiol., (1980) 10, 3, 207-214 ; Da Costa, L.M., Depoortere, H. et Naquet, R. 10 Rev. E.E.G. Neurophysiol., (1977), 7, 2, 158-164). Chez le rat curarisé, les produits à étudier ont été injectés par voie intrapéritonéale ou orale aux doses croissantes de 0,1 à 30 mg/kg. Ils induisent des tracés de sommeil à partir des doses allant de 0,1 à 10 mg/kg i.p. ou p.o. Chez le rat implanté 15 libre, les produits à étudier ont été injectés par voie intrapéritonéale ou orale, à dose unique allant de 1 à 10 mg/kg. Ils réduisent, à ces doses, la durée totale de l'éveil de 13 à 44% sans modification importante de la durée totale du sommeil paradoxal ; certains produits augmentant même la durée 20 totale de cette phase de sommeil. Chez le chat implanté libre, les produits à étudier ont été injectés par voie intrapéritonéale ou orale à la dose unique de 10 mg/kg. Ils augmentent transitoirement l'éveil après l'injection de façon concomitante à une agitation de type benzodiazépinique, 25 et réduisent la durée totale du sommeil paradoxal de 40 à 100%. Toutefois, certains produits augmentent la durée totale du SPOL (sommeil à ondes lentes avec phénomènes phasiques : pointes P.G.O.) de l'ordre de 50%.

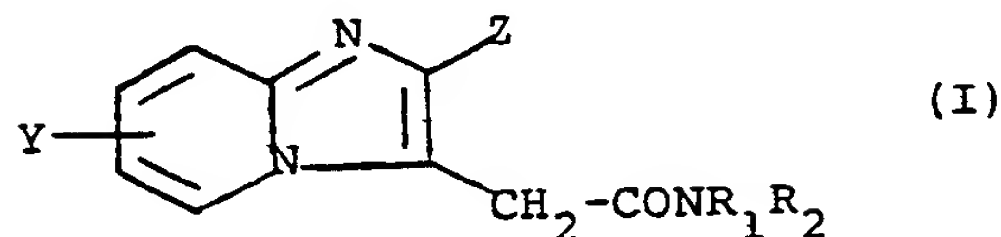
- Les résultats de ces différents tests montrent que les composés 30 de l'invention possèdent des propriétés anxiolytiques, anti-anoxiques, inductrices de sommeil, hypnotiques et anticonvulsivantes ; les composés de l'invention sont utiles pour le traitement des états d'anxiétés, des troubles du sommeil et autres affections neurologiques et psychiatriques, pour le 35 traitement des troubles de la vigilance, en particulier pour lutter contre les troubles du comportement imputables à des

dommages vasculaires cérébraux et à la sclérose cérébrale en gériatrie, ainsi que pour le traitement des absences dues à des traumatismes crâniens et pour le traitement des encéphalopathies métaboliques.

- 5 Les composés de l'invention peuvent être présentés sous toute forme appropriée pour l'administration par voie orale, ou parentérale, par exemple sous forme de comprimés, de dragées, de gélules, de solutions buvables ou injectables etc.. avec tout excipient approprié.
- 10 La posologie quotidienne peut aller de 0,5 à 2000 mg.


Revendications

1. Imidazo [1,2-a] pyridines répondant à la formule (I)



5 dans laquelle

. Y représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un radical  $C_{1-4}$  alkyle,


. Z représente un radical naphtyle ou un radical 

10 dans lequel  $X_1$  et  $X_2$  sont chacun indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou d'halogène, un radical  $C_{1-4}$  alcoxy, un radical  $C_{1-6}$  alkyle, le groupe  $CF_3$ ,  $CH_3S$ ,  $CH_3SO_2$  ou  $NO_2$ ,

15 .  $R_1$  et  $R_2$  représentent chacun indépendamment l'un de l'autre soit un atome d'hydrogène, soit un radical  $C_{1-5}$  alkyle droit ou ramifié pouvant porter un ou plusieurs atomes d'halogène, un radical hydroxy,  $N(C_{1-4} \text{ alkyl})_2$ , carbamoyl ou  $C_{1-4}$  alco-  
xy, soit le radical allyle, soit le radical propargyle, soit un radical  $C_{3-6}$  cycloalkyle, soit le radical benzyle, soit le radical phényle,

20  $R_1$  et  $R_2$  ne pouvant être tous deux des atomes d'hydrogène

ou bien

$NR_1R_2$  représentent ensemble un hétérocycle comportant de 3 à 6 atomes de carbone ou un hétérocycle de formule 


25 dans laquelle X est O, S, CHOR' ou N-R, R' étant un atome d'hydrogène ou le radical benzyle et R étant un atome d'hydrogène, un radical  $C_{1-4}$  alkyle ou le radical phényle pouvant porter un radical méthoxy ou un atome d'halogène, ainsi que leurs sels d'addition aux acides pharmacologiquement acceptables.





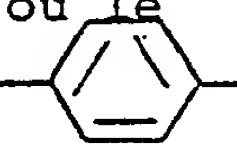
2. Dérivés selon la revendication 1, dans lesquels  $R_1$  et  $R_2$  sont tous deux des radicaux alkyles.

3. Dérivés selon la revendication 1, dans lesquels Y est en position 6.

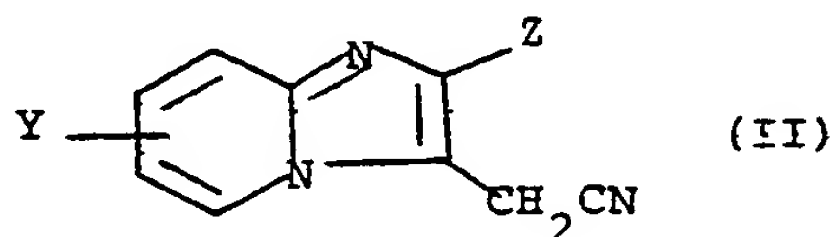
4. Dérivés selon la revendication 3, dans lesquels Y est un atome de chlore ou le radical méthyle.

5. Dérivés selon la revendication 1, dans lesquels Z est le radical  $X_1$ -;  $X_1$  ayant la signification donnée dans la revendication 1.

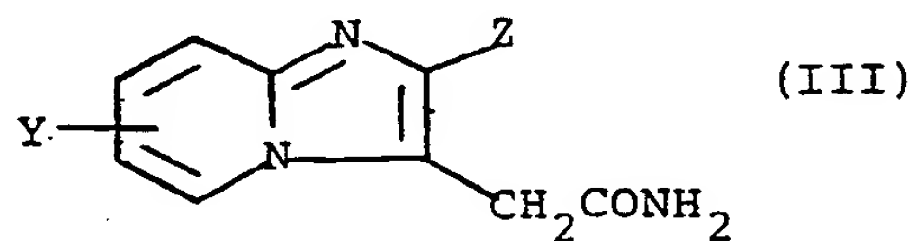
6. Dérivés selon la revendication 5, dans lesquels Z est le radical Hal- ou  $CH_3$ -.

7. Dérivés selon la revendication 1, dans lesquels  $R_1$  et  $R_2$  sont des radicaux alkyles, Y est un atome d'halogène ou le radical méthyle en position 6 et Z est le radical  $X_1$ - où  $X_1$  est un atome d'halogène ou le radical méthyle.

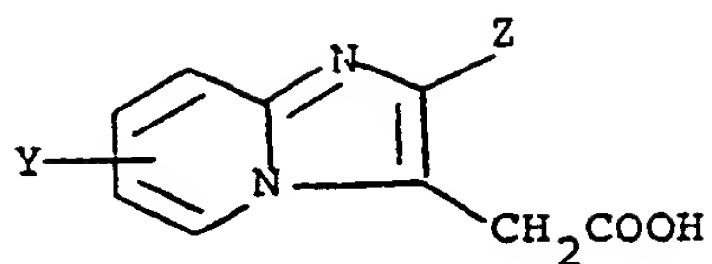
8. Procédé de préparation des composés selon la revendication 1, procédé caractérisé en ce que l'on transforme un nitrile de formule (II)



en amide primaire (III)



25 puis on transforme cet amide en acide (IV)



(IV).

et enfin on amidifie l'acide (IV)

9. Médicament caractérisé en ce qu'il contient un composé tel que spécifié dans l'une quelconque des revendications 1 à 7.

10. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient un composé tel que spécifié dans l'une quelconque des revendications 1 à 7 en association avec tout excipient approprié.

0050563

Office européen  
des brevets

## RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numéro de la demande

EP 81 40 1606

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl. 3)
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	
D/X	GB - A - 1 076 089 (SELVI)  * revendications 1 et 7; exemple 2 *	1,9	C.07.D 471/04 A 61 K 31/44// C 07 D 471/04 235/00 221/00)
X	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 12, no. 1, janvier 1969, WASHINGTON (US) L. ALMIRANTE et al.: "Derivatives of imidazole. III. Synthesis and pharmacological activities of nitriles, amides and carboxylic acid derivatives of imidazo (1,2- a)pyridine", pages 122-126  * tableau I; page 124, "pharma- cological studies" *	1,9	C 07 D 471/04 A 61 K 31/44
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl. 3)
			C 07 D 471/04 A 61 K 31/44
			CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES
			X: particulièrement pertinent à lui seul Y: particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A: arrière-plan technologique O: divulgation non-écrite P: document intercalaire T: théorie ou principe à la base de l'invention E: document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D: cité dans la demande L: cité pour d'autres raisons
X Le présent rapport de recherche a été établi pour toutes les revendications.			&: membre de la même famille, document correspondant
Lieu de la recherche La Haye		Date d'achèvement de la recherche 22.01.1982	Examineur ALFARO

OEB Form 1503.1 06.78

